


# CERAMIC FUNCTIONAL MATERIAL OFFERING FIELD FOR BONE DERIVATION AND OSTEOGENESIS AND ITS MANUFACTURE

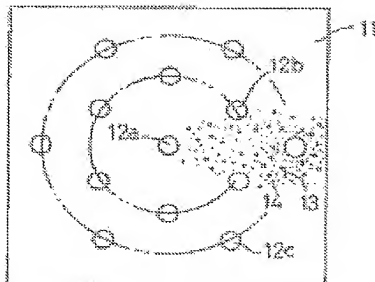
Bibliographic data		Mosaics	Original document	INPADOC legal status
Publication number:	JP7124241 (A)			Also published as:  JP3061732 (B2)
Publication date:	1995-05-16			
Inventor(s):	TAKAGI SHIGEHARU; ITO KUNIOMI; HIDAKA TSUNEO +			
Applicant(s):	ASAHI OPTICAL CO LTD +			
Classification:				
- international:	A61F2/28; A61F2/30; A61L27/00; C04B38/00; A61F2/28; A61F2/30; A61L27/00; C04B38/00; (IPC1-7): A61F2/28; A61F2/30; A61L27/00; C04B38/00			
- European:				
Application number:	JP19940217329 19940912			
Priority number(s):	JP19940217329 19940912; JP19930227127 19930913			
View INPADOC patent family				
View list of citing documents				
Report a data error here				

## Abstract of JP 7124241 (A)

Translate this text

**PURPOSE:** To provide the status of porous space forming porous quality, capable of exhibiting an excellent function as an implant.

**CONSTITUTION:** This is a ceramic functional material to provide a field for bone derivation and osteogenesis, made of the sintered body of a calcium phosphate compound having a plurality of spherical spaces 13 with a diameter between 10 and 450µm to provide a field for osteogenesis and a plurality of micro spaces 14 of a size between 0.01 and 0.5µm for keeping the spaces 13 communicated with the external surface of the material and for communication with one another.



(19) 日本国特許庁 ( J P )

(12) 公 開 特 許 公 報 ( A )

(11) 特許出願公開番号

特開平7-124241

(43) 公開日 平成 7 年(1995) 5 月16日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 L 27/00		J		
A 6 1 F 2/28		9361-4C		
	2/30	9361-4C		
C 0 4 B 38/00	3 0 3 Z			

審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願平6-217329	(71) 出願人	000000527 旭光学工業株式会社 東京都板橋区前野町 2 丁目36番 9 号
(22) 出願日	平成 6 年(1994) 9 月12日	(72) 発明者	高木 茂榮 東京都田無市南町 5-24-5
(31) 優先権主張番号	特願平5-227127	(72) 発明者	伊藤 邦臣 栃木県宇都宮市鶴田町3645-6
(32) 優先日	平 5 (1993) 9 月13日	(72) 発明者	日高 恒夫 東京都板橋区前野町 2 丁目36番 9 号 旭光 学工業株式会社内
(33) 優先権主張国	日本 ( J P )	(74) 代理人	弁理士 三浦 邦夫

(54) 【発明の名称】 骨誘導と骨形成の場を提供するセラミックス機能材料及びその製造方法

(57) 【要約】

【目的】 多孔質を構成する気孔空間の形態をインプラント材料として優れた機能を発揮しうるように設計し、骨誘導と骨形成の場を有効に提供しうるセラミックス機能材料を提供すること。

【構成】 リン酸カルシウム系化合物の焼結体からなり、該焼結体内に直径が10～450 $\mu$ mの範囲で、骨形成の場を提供する複数の真球状の空間を有し、かつ当該空間の周辺に当該空間と材料外表とを連絡しかつ互いにも連絡する大きさが0.01～0.5 $\mu$ mの複数の微細空間を有することを特徴とする骨誘導と骨形成の場を提供するセラミックス機能材料である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 リン酸カルシウム系化合物の焼結体からなり、該焼結体内に直径が10～450 $\mu$ mの範囲で、骨形成の場を提供する複数の真球状の空間を有し、かつ当該空間の周辺に当該空間と材料外表とを連絡しかつ互いにも連絡する大きさが0.01～0.5 $\mu$ mの複数の微細空間を有することを特徴とする骨誘導と骨形成の場を提供するセラミックス機能材料。

【請求項2】 少なくとも一对の相対する面を有し、その面同士を連絡する直径が0.6～1.2mmの管状通路を少なくとも1個有する請求項1記載のセラミックス機能材料。

【請求項3】 相対する面同士を連絡する直径が0.6～1.2mmの管状通路を複数個有し、当該通路に直交する断面上で互いに3～5mmの間隔で当該通路が存在する構造を有する請求項2記載のセラミックス機能材料。

【請求項4】 全体形状が角柱状である請求項1ないし3に記載のセラミックス機能材料。

【請求項5】 全体形状が円柱状である請求項1ないし3に記載のセラミックス機能材料。

【請求項6】 請求項4または5において、管状通路は、柱状体の中心の中心管状通路と、この中心管状通路を中心とする一以上の同心の仮想円上に等間隔で配した複数の周辺管状通路とを備えているセラミックス機能材料。

【請求項7】 請求項6において、管状通路は、六方対称に配列されているセラミックス機能材料。

【請求項8】 セラミックス原料粉体として、粒径5～10 $\mu$ mの球状リン酸カルシウム系化合物粒子を用いて気孔空間を含むか又は球状熱消失性物質を含む成形体を作製し、焼成して直径が10～450 $\mu$ mの範囲の複数の真球状空間及び当該空間の周辺に当該空間と材料外表とを連絡しかつ互いにも連絡する大きさが0.01～0.5 $\mu$ mの複数の微細空間を有する多孔質焼結体を製造することを特徴とする骨誘導と骨形成の場を提供するセラミックス機能材料の製造方法。

【請求項9】 請求項8記載の成形体を少なくとも一对の相対する面を有する形状に加工成形し、その面同士を連絡する、直径が0.6～1.2mmの管状通路を少なくとも1個形成する請求項5記載のセラミックス機能材料の製造方法。

【請求項10】 相対する面同士を連絡する管状通路を機械加工により形成する請求項6記載のセラミックス機能材料の製造方法。

【請求項11】 粒径5～10 $\mu$ mの球状リン酸カルシウム系化合物粒子、粒径12～700 $\mu$ mの球状熱消失性物質及び1個以上の熱消失性物質から成る直径0.7～1.8mmの管状通路形成材を用いて圧粉体を作製し、焼成する請求項8記載のセラミックス機能材料の製

造方法。

【請求項12】 水中に粒径5～10 $\mu$ mの球状リン酸カルシウム系化合物粒子及び発泡剤又は粒径12～700 $\mu$ mの球状熱消失性物質を加え、底面が平面である型内で充分攪拌したスラリー中に、熱消失性物質から成り少なくとも液面から底面まで達する長さで、かつ直径が0.7～1.8mmの管状通路形成材を1個以上垂下させて成形体を作製し、焼成する請求項8記載のセラミックス機能材料の製造方法。

【請求項13】 水中に粒径5～10 $\mu$ mの球状リン酸カルシウム系化合物粒子及び発泡剤又は粒径12～700 $\mu$ mの球状熱消失性物質を加え、充分攪拌したスラリーを、底面に直径が0.7～1.8mmで、液面まで達する長さの管状通路形成用ピンが1個以上直立する型内に注射して成形体を作製し、乾燥後、型から取り外した成形体を焼成する請求項8記載のセラミックス機能材料の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、生体適合性に優れたリン酸カルシウム系化合物焼結体から成り、骨誘導と骨形成の場を提供するセラミックス機能材料及びその製造方法に関する。

## 【0002】

【従来技術及びその問題点】生体硬組織や軟組織の機能修復の対策として人工材料によるインプラテーションが行われてきた。そのインプラント材の材料としては、金属、プラスチック、セラミックスの単体あるいは複合体が用いられてきた。インプラント材料に求められる機能のうち最も重要なのは生体組織との適合性である。この観点ではセラミックス材料は、他の素材と比較して生体内での為害性が少なく、安定して存在すると言われている。セラミックス材料のうち、特にリン酸カルシウム系化合物セラミックスは、生体硬組織と類似の組成であり、インプラント材料として最適な材料であるとの評価があり、既に人工骨材料、殊に骨欠損部補填材料として多く製品化されている。

【0003】ここで、骨欠損部補填材料として多孔質リン酸カルシウム化合物セラミックスを考えた場合、周囲の生体骨との直接的な結合と気孔を通じて体液中の骨形成に必要な細胞や結合因子の交通が成立し、その結果気孔内での新生骨の形成が起こり、最終的には生体骨との複合化も期待できる。したがって、今日ではリン酸カルシウム化合物インプラント材料は、そのほとんどが多孔質成形体から成っている。

【0004】ところが、この多孔質成形体を構成する気孔空間の形態と骨形成との関わりについての詳細な報告はほとんど見られず、実際に製品化された多孔質インプラント材料についても、この点を十分に考慮して設計し、管理された構造にはなっていないのが実情である。

例えば、本来材料外表と連絡していなければならない気孔が閉塞状態になっている場合には、インプラント材料中における体液の交通が成立せず、気孔内にはほとんど骨形成が見られず、不活性体として残存し、ひいてはインプラント材料全体が周囲の生体骨と充分に結合せず、長期的には異物として生体から拒絶され、排出されることに陥る。また、気孔空間は充分に異り、細胞も体液も交通できるが、逆にマクロファージや巨細胞も自由に交通するため骨形成が遅れたり石灰化量の不足からインプラント材料としての機能が果たせなくなることも起こる。このように、気孔空間の設計は、インプラント材料の成否を決める重要な事項であるにもかかわらず従来の多孔質インプラント材料について思想的にも技術的にも充分な検討がなされていなかった。

#### 【0005】

【発明の目的】本発明は、前記従来技術の欠点を解消し、多孔質を構成する気孔空間の形態をインプラント材料として優れた機能を発揮しうるように設計し、骨誘導と骨形成の場を有効に提供しうるセラミックス機能材料及びその製造方法を提供することを目的とする。

#### 【0006】

【発明の概要】本発明者らは、鋭意研究の結果、特定の直径を有する複数の真球状空間と、当該空間の周辺に当該空間と材料外表を連絡し、かつ互いにも連絡する特定の寸法の複数の微細空間を有する多孔質リン酸カルシウム化合物焼結体が上記目的を達成しうることを見出し、本発明を完成した。

【0007】すなわち、本発明による骨誘導と骨形成の場を提供するセラミックス機能材料は、リン酸カルシウム系化合物の焼結体からなり、該焼結体内に直径が $10 \sim 450 \mu\text{m}$ の範囲で、骨形成の場を提供する複数の真球状の空間を有し、かつ当該空間の周辺に当該空間と材料外表とを連絡しかつ互いにも連絡する大きさが $0.01 \sim 0.5 \mu\text{m}$ の複数の微細空間を有することとを特徴とする。

【0008】本発明のセラミックス機能材料は、リン酸カルシウム系化合物の焼結体から成るものである。ここで、リン酸カルシウム系化合物としては、 $\text{CaHPO}_4$ 、 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 、 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ 等から選ばれた1種又は複数種を使用することができる。水酸アパタイトにおいては、これを構成する $\text{Ca}$ 、 $\text{P}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{OH}$ の一部又は全部を他の元素又は原子団で置換したものを採用することもできる。

【0009】本発明のセラミックス機能材料は、上記のようなリン酸カルシウム系化合物焼結体内に、直径が $10 \sim 450 \mu\text{m}$ の複数の真球状空間と $0.01 \sim 0.5 \mu\text{m}$ の複数の微細空間を有する。直径が $10 \sim 450 \mu\text{m}$ の真球状空間は、骨形成の認識の場の提供と、血液中の血漿成分の交通に基づく骨形成細胞の活性化と産生機能とを共存させる場を提供するものである。真球状空間

の直径が $10 \mu\text{m}$ 未満であると、骨形成細胞の侵入が遅れ、骨形成と成熟化が遅延し、また、 $450 \mu\text{m}$ を超える早期に細胞は場の認識を行わず、逆に血管の新生増成作用を発揮する。一方、このような構造においては、インプラント材料自体の強度低下を招く恐れが出てくる。そのため、当該空間は可及的に真球に近い形状で、かつ、インプラント材料中に均一に分布していることが望ましい。また、空間を真球状にすることによって、骨形成の促進に加えてインプラント材料に加わる外部からの応力を集中することなく適度に分散させることができる。

【0010】一方、上記真球状空間の周辺にあって材料外表と該空間を連絡し、さらに互いに連絡する複数の微細空間は、フィルターの効果を保有し、体液、血液中の血漿成分や骨格祖細胞のみを交通させ、真球状空間に居住して骨形成に係わる細胞の活性化を促進し、このような細胞の産生工場の機能を提供する。真球状空間のみでも、確かに骨形成に係わる細胞と体液と血漿成分の交通が可能であるため、上記微細空間は一見不要と考えられるが、真球状空間のみでは、真球状空間内部に細胞が充分量居住し、骨形成が行われ、これが成熟してオステオン構造が形成された場合、当該真球状空間は閉塞状態になり、その細胞並びに次の空間への材料外表からの栄養供給の通路が断たれることになる。このように、微細空間は、真球状空間の内部に細胞が充分量居住し、材料外表との交通が不充分になった場合にも、細胞に対して栄養成分のみならず物質移動の供給の場とする専用通路の機能を果たすものである。そのためには、微細空間は、内部に細胞が侵入して通路が閉塞する構造であってはならない。したがって、微細空間の大きさは、 $0.01 \sim 0.5 \mu\text{m}$ であることが必要である。この大きさが $0.01 \mu\text{m}$ 未満であると体液や血漿成分の交通が困難となり、 $0.5 \mu\text{m}$ を超えると単球や遊走細胞が微細空間に侵入する可能性を生じる。

【0011】上記の構造を有する本発明のセラミックス機能材料は、優れた骨形成機能を有し、その形態は顆粒状、立方体、直方体、角柱状、円柱状、円板状など、任意の形態であってよい。また、寸法についても、種々の大きさであってよいが、比較的大きく、例えば、 $3 \text{ cm}$ 、 $5 \text{ cm}$ といった大きさのブロック状のインプラント材料においては、その中心部まで骨形成が進むためには比較的最長時間を要し、極端な場合にはインプラント材料の外側だけ骨形成が起り、中心部には骨形成に係わる細胞が侵入できなくなる恐れがある。

【0012】そこで、比較的大きいインプラント材料の場合には、インプラント材料の相対する一对の面を連絡する管状通路を少なくとも1個形成することが好ましい。このインプラント材料を生体の欠損部の血流方向に沿うように設置することによって中心部まで空間内での新生血管の増成と増殖を可能にし、血流の確保ができる

ようになり骨形成に係わる細胞や栄養成分を十分に供給することが可能となる。すなわち、上記管状通路は、インプラント材料の中心部まで骨形成に係わる細胞、体液及び血漿成分を本来の血流方向に沿って交通させることを目的とするものである。当該通路は、直径が0.6～1.2mmであることが望ましい。この直径が0.6mm未満であると骨形成に伴い血流と血液成分が滞ることなく交通することが困難になり、1.2mmを超えるとインプラント材料全体の強度低下を招く恐れが生じる。

【0013】上記のような管状通路を複数形成する場合には、該通路と直交するインプラント材料断面において互いに3～5mmの間隔で当該通路が存在するのが好ましい。この間隔が3mm未満であるとインプラント材料の強度低下を招く恐れがあり、5mmを超えると骨形成に係わる細胞や栄養成分の細部への供給が不十分になる恐れがある。

【0014】管状通路は、骨形成の面からは短い間隔で数多い方が有利であるし、インプラント材料の強度の面からは長い間隔で数少ない方が有利である。そこで、できるだけ数少ない通路で骨形成を充分に起こさせるためには、当該通路に直交する断面上において、管状通路が六方対称(hexagonal symmetry)に配置され、かつ互いへの間隔が3～5mmであることが好ましい。このように配置することによって、インプラント材料中のどの点からでも管状通路までの距離は最大でも5mmまでとすることができる。

【0015】次に、本発明のセラミックス機能材料の製造方法について説明する。本発明のセラミックス機能材料の製造方法は、セラミックス原料粉体として粒径5～10 $\mu$ mの球状リン酸カルシウム系化合物粒子を用いて乾式又は湿式法で気孔空間を含むか又は球状熱消滅性物質を含む成形体を作製し、焼成して直径が10～450 $\mu$ mの範囲の複数の真球状の空間及び当該空間の周辺に当該空間と材料外表とを連絡しかつ互いにも連絡する大きさで0.01～0.5mmの複数の微細空間を有する多孔質焼結体を製造することとを特徴とする。

【0016】0.01～0.5mmの微細空間の形成は、原料となるリン酸カルシウム系化合物の粉末を予め5～10 $\mu$ mの球状粒子として造粒することによって達成される。本発明の方法においては、このような粒径の球状粒子を原料粉体として用いて、成形体を作製し、焼成することによって上記のような空間構造を有する多孔質焼結体を製造するのであるが、成形体は、乾式又は湿式法で作製することができる。乾式法としては、例えば、原料粉体を粒径12～700 $\mu$ mの真球状熱消滅性物質と混合し、圧縮成形して成形体(圧粉体)を作製する方法がある。ここで、熱消滅性物質としては、ナフタリン、アダマンタン、トリメチルノルボルナン、p-ジクロロベンゼン、アダマンタンとトリメチルノルボルナンの混合物、シクロデカンなどの昇昇性物質及びボ

リメチルメタクリレート、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリエチレンなどの合成樹脂が挙げられる。熱消滅性物質の粒径は、焼成時に該物質が消失することによって生じる空間が焼成収縮により縮むことを考慮して選定する。一般に、線収縮で0.6～0.8倍に収縮とも言われている。また、湿式法としては、過酸化水素、卵白などの発泡剤を用いて発泡スラリーを作製し、これを注型し、加熱乾燥して多数の気孔空間を有する成形体を作製する方法などが挙げられる。

【0017】上記の方法で作製した成形体は、使用したリン酸カルシウム化合物の種類や所望の気孔空間径などを考慮して、例えば電気炉中で温度上昇勾配の充分な管理設計のもとで焼成することにより、上記の空間構造を有する焼結体を得ることができる。

【0018】本発明のセラミックス機能材料において、少なくとも一対の相対する面を有し、その面同士を連絡する直径が0.6～1.2mmの管状通路を少なくとも1個有する機能材料を製造するには、様々な方法を採用することができる。具体的には、前記の方法で製造した成形体を少なくとも一対の相対する面を有する形状に加工成形した後、相対する面同士を連絡する管状通路を1個以上機械加工により形成し、焼成する方法、原料粉体、粒径12～700 $\mu$ mの球状熱消滅性物質及び熱消滅性物質から成る直径0.7～1.8mmの管状通路形成材を用いて圧粉体を作製し、焼成する方法、発泡剤を用いて原料粉体の発泡スラリーを調整し、これを底面が平面である型に入れ、このスラリー中に熱消滅性物質から成り、少なくとも液面から底面まで達する長さで、かつ直径が0.7～1.8mmの管状通路形成材を1個以上垂下させて成形体を作製し、焼成する方法、発泡剤を用いて原料粉体の発泡スラリーを調整し、このスラリーを、底面に直径が0.7～1.8mmで、液面まで達する長さの管状通路形成用ピンが1個以上直立する型内に注型して成形体を作製し、乾燥後、型から取り外した成形体を焼成する方法などが挙げられる。

【0019】いずれの方法を採用する場合でも、特に焼結時の昇温温度勾配の設定は重要であり、粒成長の完全な制御の下で球状粒子同士の間隙が前述の微細空間を構成するように製造管理を行う。この微細空間は、前述のフィルターとしての機能を果たし、発泡剤による真球状空間は、その曲率が骨形成細胞の認識の場となり、さらに居住空間となる。また、管状通路(貫通孔)は、骨組織内にインプラテーションされた中で血管の増成空間を提供することになる。

【0020】

【発明の実施例】図1ないし図3は本発明によるセラミックス機能材料(インプラント材料)の実施例を示す。このインプラント材料11は、角柱状をなしており、その長手方向に複数の管状通路12が形成されている。管状通路12の一つは、角柱体の中心部に位置しており、

残りの管状通路は、この中心管状通路と六方対称(hexagonal symmetry)をなすように、配列されている。図示例では、中心管状通路12aを中心とする二つの仮想同心円上にそれぞれ、各6個の周辺管状通路12b、12cが位置している。この六方対称形状によると、最も好ましい結果が得られる。

【0021】図3は、このインプラント材料11中に形成される真球状空間13と微細空間14とを模式的に示している。微細空間14は、真球状空間13どうし、真球状空間13とインプラント材料11の外表面、あるいは管状通路12の内表面とを接続する。

【0022】図4、図5は、本発明によるセラミックス機能材料を円柱状インプラント材料11Aとしたものである。管状通路12Aは、図4、図5と同様に、中心管状通路12aと、この通路12aを中心とする仮想同心円上に配置した周辺管状通路12bとからなっている。この中心管状通路12aと周辺管状通路12bも、六方対称形状をなしている。

【0023】管状通路12の間隔は、好ましくは、インプラント材料中の任意の点から管状通路までの距離が最大でも5mm程度となるように、定めるのがよい。図4、図5の例では、管状通路12の間隔を等しく3~5mmとすると、インプラント材料中の任意の点から管状通路までの距離が5mm以下となる。

【0024】次に、具体例に基づいて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれによって制限されるものではない。

#### 【0025】具体例1

公知方法で水酸アパタイトを湿式合成し、得られた水酸アパタイトスラリーを回転式スプレッドドライヤを用いて噴霧乾燥し、粒径5~9 $\mu$ mの範囲の水酸アパタイト球状粉末を得た。得られた水酸アパタイト球状粉末200gに粉末状卵白アルブミン100gを添加し、乾式ボールミルで穏やかに混合した。得られた混合粉末の粒度は6.5 $\mu$ mであった。この混合粉末に水500gを添加し、ハンドミキサーで15分間攪拌し泡立てた後、直径20cm、深さ5cmのガラスシャーレに移し、80℃の乾燥機内で24時間乾燥した。次いで、乾燥機をダイヤモンドディスクを用いて直径1.2cm、高さ1cmの円柱状に切り出し、相対する面を貫通するように直径1.2mmの貫通孔(管状通路)を断面の中心点に1個開け、さらに、4mm間隔で断面の中心点から等角度、等距離で6個開けた後、1100℃で2時間電気炉内で焼成し、インプラント材料を得た。焼結体の大きさは、予め焼成収縮を予測しておいたとおり、円柱の直径8mm、高さ7mm、貫通孔の間隔3mm、貫通孔の直径0.8mmであった。水銀ポシメータによる細孔分布として気孔径を測定したところ平均で0.3 $\mu$ mの微細空間と350 $\mu$ mの空間の2極分布が確認された。

【0026】得られたインプラント材料をビーグル成犬

の大腿骨骨髓中に埋入し、2週間後及び4週間後に組織としてこれを取り出し、主としてインプラント組織構造内の骨形成の状態を観察した。埋入後2週間インプラント材料中心部においても真球状空間の内壁にライニングセル構造が形成され、新生骨と見られる染色像の形成が認められた。さらに、4週間経過後では真球状空間の内部のほとんどの部分が新生骨で満たされ、従来の構造、すなわち微細空間を伴わない組織構造の場合と比較して顕著な骨形成像を示した。

#### 【0027】具体例2

具体例1と同様の方法により作製したインプラント材料を直径15mm、厚さ4mmの円板と直径12mm、厚さ4mmの円板との二枚重ねの円板状に加工した。ビーグル成犬(10才犬)の頭蓋骨側部に直径13mmの骨穿孔を行い、骨欠損部とし、上記インプラント材料を埋め込んだ。この状態では周囲1mmの間隙があり、指で押せば動揺した。ここで帽状腱膜で押さえ込む形で縫合を行い、3日間放置した。3日目に頭皮表面から指頭で埋込部位の動揺性を確かめた結果、埋込部位でのインプラント材料の動揺はなく、ほぼ固定が終了しているものと観察された。3週間経過後、ビーグル犬を犠牲とし剖検を行った結果、インプラント材料と頭蓋骨穿孔部骨空隙とのギャップは、明らかに新生骨で覆われ、極めて癒合状態のよい所見と組織所見とが得られた。

#### 【0028】具体例3

ビーグル成犬の左右脛骨骨端線下部から断面積で1/2cm<sup>2</sup>、長さ15mmを切除し、これと同様な形状に加工したインプラント材料(材料は具体例1と同)を代替充填した。術部位について、術直後、3日、1週、3週、5週、7週、9週、12週、26週、そして52週にX線所見を、さらにこれと並行して血液生化学的検査を実施した。X線像については、主として材料と骨との境界の陰影像の変化並びに新生骨形成を主体とした観察を行った結果、5~9週にわたって旺盛な骨形成像が観察された。一方、血液生化学的検査については、アルカリフォスファターゼ値は、7~9週にわたり高位を示した。これは、従来の同質インプラント材料でおおむね12週に高位に達することと比較して極めて早い。この事実は、本発明によるインプラント材料が従来のものと比較して著しく優れた骨形成性を有することを示すものである。

#### 【0029】具体例4

具体例1の乾燥体をそのまま1100℃の電気炉内で2時間焼成し、籠形粉砕機により粗砕した後、ASTM規格ふるいを用いてふるいに分けすることにより、粒径250~500 $\mu$ mの顆粒状インプラント材料を製造した。この顆粒状インプラント材料は、80 $\mu$ mの真球状空間と0.3 $\mu$ mの微細空間を有していた。ビーグル成犬の大腿骨を麻酔下で人工的に骨折させ、骨髓中に上記顆粒状インプラント材料を充填し、整復した後、縫合し、さらにギ

プス包帯で固定した。術後3日、7日及び2週経過後にギプス包帯をはずし、X線像に基づく所見を観察した後、ギプス包帯により再固定した。3週経過後には明らかに仮骨形成が認められる陰影像が認められたため、固定から開放し、自由歩行に移行したが、以後再骨折などの異常は生ぜず、正常な回復に向かい、X線所見として7週経過後は治癒と判断できた。

#### 【0030】具体例5

具体例4と同様な方法で焼成することにより作製したインプラント材料を籠形粉碎機により粗砕し、ASTM規格ふるいにより140〜7メッシュの間で0.3mm間隔にふるい分け、それぞれの集団を作製した。次いで、粒径比を0.1mmを基準として粒径比がほぼ $2 \times 2^{1/2}$ となる最密充填粒径分布となるように配合し、人工骨頭固定用顆粒状インプラント材料とした。

【0031】一方、ビーグル老犬2頭(10才犬)を用意し、上記インプラント材料の有効性を明らかにすることを目的とする立場から荷重負荷である条件を必要とするため、左右の後足の人工骨頭置換術を実施した。すなわち、Richards Manufacturing Company (アメリカ合衆国テネシー州メンフィス在)製中型犬用人工骨頭を用い、大腿骨を外側広筋(Vastus lat)部位近傍で切断し、骨髄腔に先の顆粒状インプラント材料をステムがほぼ完全に動揺しなくなるまで強く充填することにより固定した。術後は、1頭は縫合部位にノベクタン(感染防止剤;商標、吉富製薬(株)製)を散布するに止めて2週間槽中で飼育し、他の1頭はギプス包帯を用いて後足側を拘束し、これを2週間持続し、その後は自由歩行に移した。現在それぞれ20週の経過をみるが、X線所見としてステム周辺にクリアゾーン等の異常は全く認められず、また、顆粒周辺には雲状の陰影を伴うが、成形外科学的に見て、特にルーズニングは認められない。

#### 【0032】具体例6

具体例4と同様な方法で焼成し、ふるい分けすることにより、0.1〜0.5mmの顆粒状インプラント材料を製造した。この顆粒は、50 $\mu$ mの真球状空間と0.3 $\mu$ mの微細空間を有していた。脊柱に湾曲の見られる先天奇形と考えられる雄雑犬に創外固定術による脊柱矯正術を施し、矯正部位に生じた骨欠損部位に上記の顆粒状インプラント材料を充填した。術後、経時的にX線像に基づく所見を得、創外固定器抜去の時期を探索した。術後1ヶ月で充填顆粒の周辺に雲状の陰影像が認められたが、仮骨形成と骨癒合の進行と判断し、安全性を考慮の上、術後2ヶ月で同固定器の抜去を行った。以降約1ヶ

年の経過をみるが、術部位の変形等の異常所見は得られていない。

#### 【0033】

【発明の効果】本発明による多孔質リン酸カルシウム化合物凝結体から成る機能材料は、生体適合性、特に場の認識としての新生骨誘起と石灰化の進行という観点から最適な気孔空間構造を有するインプラント材料であり、直径が10〜450 $\mu$ mの真球状空間は、骨形成の認識の場の提供と、血液中の血漿成分の交通に基づく骨形成細胞の活性化と産生機能とを共存させる場を提供し、0.01〜0.5 $\mu$ mの微細空間はフィルターの作用を有し、体液や血液中の血漿成分のみを交通させ、真球状空間に居住して骨形成に係わる細胞の活性化を促進する機能を有する。本発明による機能材料は、さらに、本来必要である血流を妨げずにインプラント組織構造中に骨の形成に直接関与する細胞成分を供給できる管状通路を有することができ、この形態は比較的大きいインプラント材料に好適である。管状通路を有する本発明のインプラント材料は、生体の欠損部の血流方向に沿うように埋入することによってインプラント材料中心部まで空間内での新生血管の増成と増殖を可能にし、血流の確保ができるようになり、骨形成に係わる細胞や栄養成分を充分に供給することが可能となる。この結果、従来のインプラント材料と比較して極めて早期に骨形成が行われ、かつ長期にわたって安定した成熟骨化を進行させることができる。そして、最終的には生体骨との複合体(Biocomposite)を形成し、半永久的に骨として要求される機能を果たすものとなる。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の一実施態様を示す角柱状インプラント材料の斜視図である。

【図2】図1に示したインプラント材料の断面説明図である。

【図3】同真球状の空間、微細空間、及び環状通路を模式的に示す図である。

【図4】本発明の別の実施態様を示す円柱状インプラント材料の斜視図である。

【図5】図4に示したインプラント材料の断面説明図である。

#### 【符号の説明】

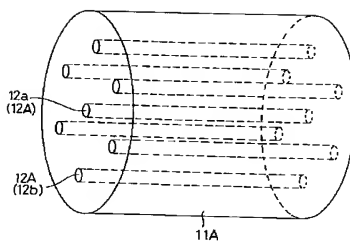
- 11 11A インプラント材料
- 12 12A 管状通路
- 13 真球状空間
- 14 微細空間

【図1】

【図2】

【図3】

【図4】



【図5】

